

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

This Page Blank (uspto)

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 308 843
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88115299.5

(51) Int. Cl.⁴: **C07D 471/08**, **A61K 31/435**,
///**(C07D471/08,221:00,221:00)**

(22) Anmeldetag: 17.09.88

(30) Priorität: 24.09.87 DE 3732094

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.03.89 Patentblatt 89/13

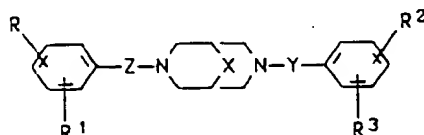
(64) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Lubisch, Wilfried, Dr.**
Mollstrasse 13
D-6800 Mannheim 1(DE)
Erfinder: **Binnig, Fritz, Dr.**
Raiffeisenstrasse 31
D-6701 Fussgoenheim(DE)
Erfinder: **Von Philipsborn, Gerda, Dr.**
Naechstenbacher Weg 35
D-6940 Weinheim(DE)

(54) **Bispidinderivate als Klasse III-Antiarrhythmika.**

(57) **Bispidinderivate der Formel I**

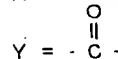


worin

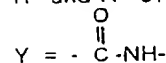
R, R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy bedeuten,

und

R² wenn



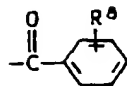
ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁴R⁵ bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁹R¹⁰ bedeuten, wobei R⁹ C₁-C₄-Alkyl und R¹⁰ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, und R², wenn nicht X = CH₂ ist, auch NO₂ und NH₂ sein kann.

X -CH₂-, -C(O)- oder -C(R⁶)OR⁷- (worin R⁶ H, C₁-C₄-Alkyl und R⁷ H, C₁-C₄-Alkyl und

EP 0 308 843 A2



bedeuten, mit R⁸ in der Bedeutung von H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy),

Y -C(O)- oder -CONH- und

Z C₁-C₄-Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann, bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bispidinderivate als Klasse III-Antiarrhythmika

Die Erfindung betrifft neue Bispidinderivate, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Herstellung von Antiarrhythmika der Klasse III nach Vaughan-Williams.

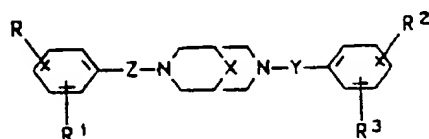
Die Antiarrhythmika lassen sich auf Grund der Klassifizierung von Vaughan-Williams in 4 Gruppen einteilen: I. Natrium-Antagonisten, II. adrenerge β -Rezeptorenblocker, III. Kalium-Kanal-Hemmstoffe, IV. Calcium-Antagonisten.

Bispidinderivate sind als Antiarrhythmika bekannt (Peter C. Ruenitz und Corwin M. Mokler, J. Med. Chem., 22, 1142 (1979), EP-A-62 199; DE-A-27 26 571). Sie gehören aufgrund ihres Wirkungsmechanismus zum größten Teil als Natrium-Antagonisten zur Klasse I nach Vaughan-Williams. Ambasilide (EP-A-62 199) weist dagegen zusätzlich eine Klasse-III-Wirkung auf.

Antiarrhythmika der Klasse III sind in der Therapie oft vorzuziehen, da sie bei sonst therapieresistenten Arrhythmien wirken. Klasse-III-Antiarrhythmika führen zu Verlängerung der QT-Strecke im EKG, ohne die PQ-Dauer zu beeinflussen und ohne stärkere Herzfrequenzsenkung.

Solche sind bekannt beispielsweise aus EP-A-164 165, EP-A-178 874 und EP-A-158 775.

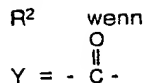
Es wurde nun gefunden, daß Bispidinderivate der Formel I



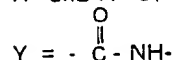
I.

worin

R, R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy bedeuten, und

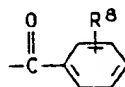


ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁴R⁵ bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁹R¹⁰ bedeuten, wobei R⁹ C₁-C₄-Alkyl und R¹⁰ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, und R², wenn nicht X = CH₂ ist, auch NO₂ und NH₂ sein kann,

X -CH₂-, -C(O)- oder -C(R⁶)OR⁷- (worin R⁶ H, C₁-C₄-Alkyl und R⁷ H, C₁-C₄-Alkyl und



bedeuten, mit R⁸ in der Bedeutung von H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy).

Y -C(O)- oder -CONH- und

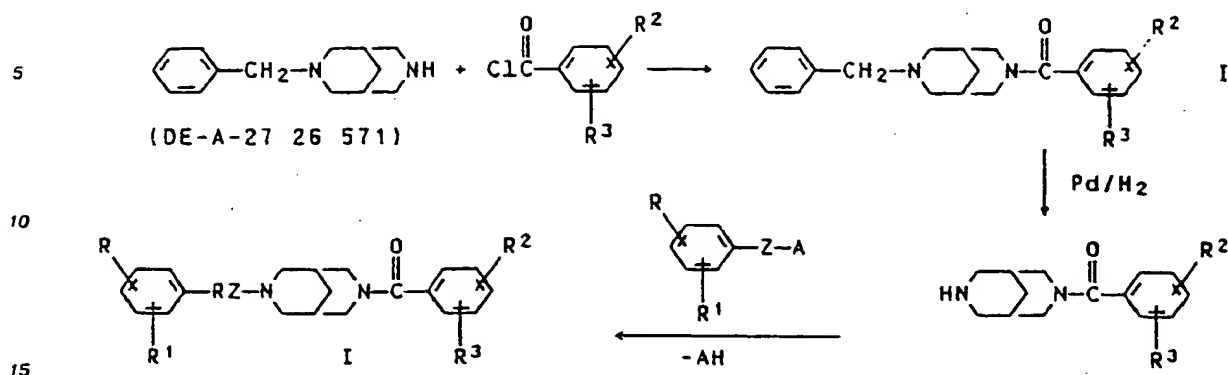
Z C₁-C₄-Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann,

bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze überlegene Eigenschaften besitzen.

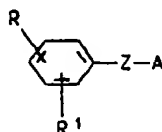
R³ ist bevorzugt Wasserstoff, X -CH₂- und -CO-, Y -CONH- und Z Methylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise nach den folgenden Reaktionsschemata A bis C hergestellt werden:

Reaktionsschema A:

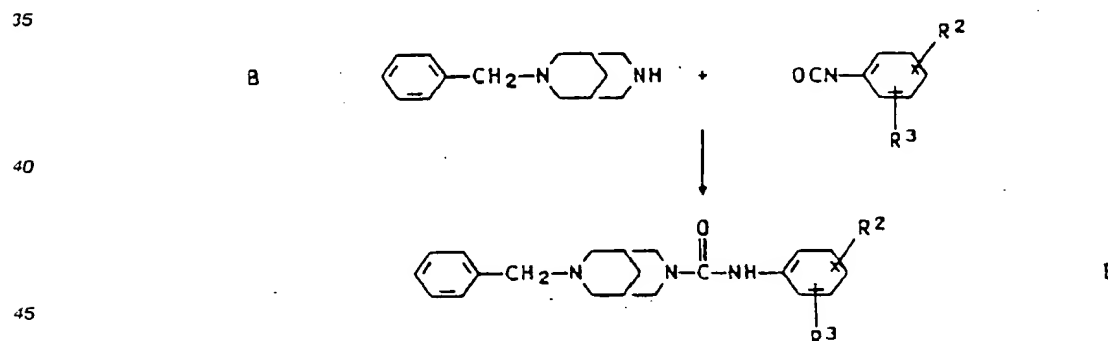


Das aus der DE-A 27 26 571 bekannte N-Monobenzylbispipidin wird nach üblichen Methoden mit einem entsprechend substituierten Benzoylchlorid zum Amid umgesetzt, die Benzylgruppe hydrierend abgespalten und die entstandene sekundäre Aminogruppe mit einer Verbindung



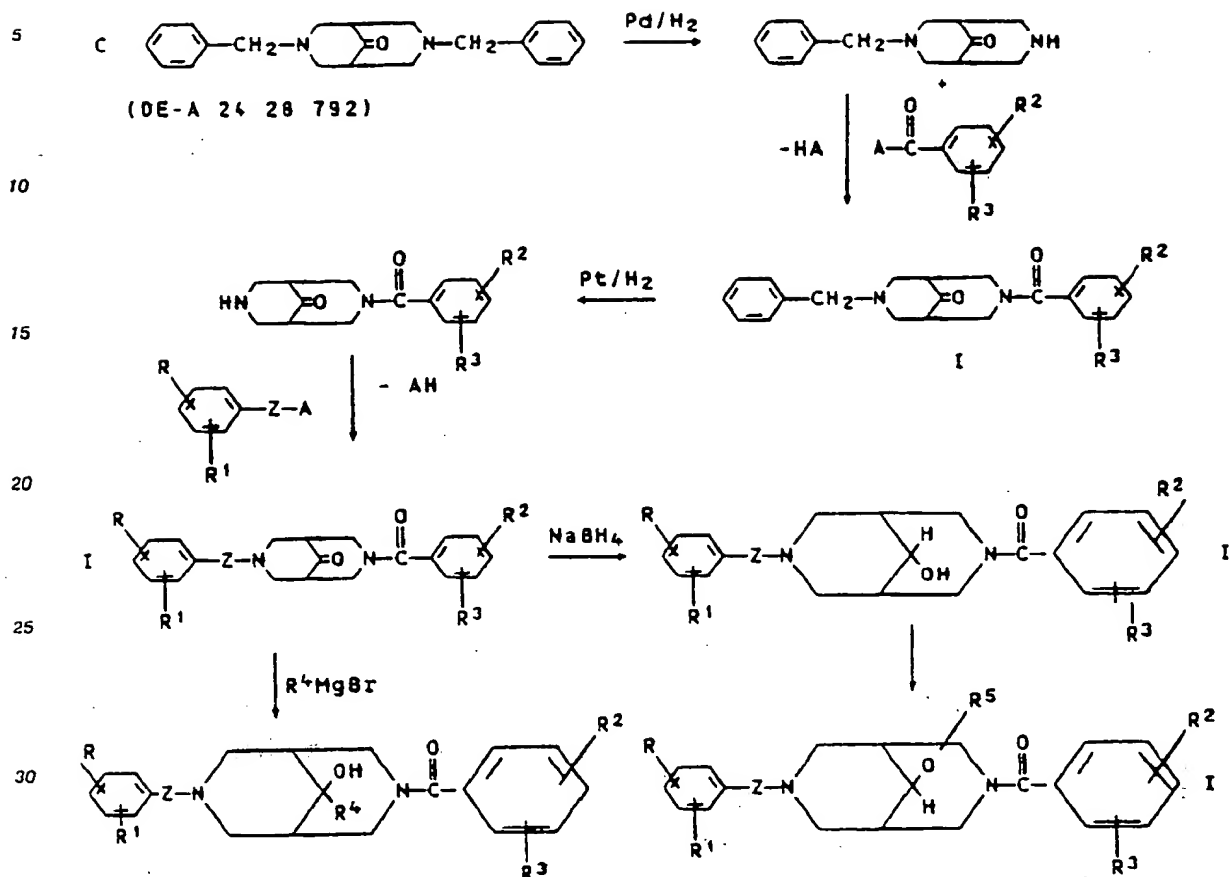
worin R, R¹ und Z die oben angegebene Bedeutung haben und A eine Austrittsgruppe darstellt, zum Endprodukt I umgesetzt. Die Austrittsgruppe A, die sich durch Nukleophile verdrängen läßt, kann beispielsweise sein ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, ein Oxisuccinimid-, 1-Imidazolyl- oder Ethoxycarbonyloxyrest.

Reaktionsschema B:



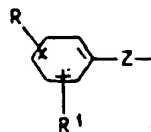
Dies ist eine von mehreren Möglichkeiten zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer Harnstoffgruppierung (vgl. Houben-Weyl, Meth. d. org. Ch., 4. Auflage, E4, S. 334ff). Bei der so erhaltenen Verbindung I, kann genau wie oben unter A beschrieben, der Benzylrest durch die Reste R und R¹ substituiert sein.

Reaktionsschema C:



35

N,N'-Dibenzylbispidon wird partiell debenzoyliert (vgl. Bsp. 28), wie oben bei A benzyliert und damit bereits in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt. Hier kann nun wieder der Benzylrest gegen einen anderen Rest



ausgetauscht werden, und die Carbonylgruppe kann z.B. mit Natriumborant oder mit einer Grignard-Verbindung reduziert und die entstandene Hydroxylgruppe nach üblichen Methoden verestert oder verethert werden.

50 Falls bei den verschiedenen Synthesemöglichkeiten R² eine primäre oder sekundäre Aminogruppe darstellt, kann diese beispielsweise durch Acetylierung geschützt und die Acetylgruppe nach weiteren Umsetzungen am Molekül hydrolytisch wieder abgespalten werden.

Gegebenenfalls werden die so erhaltenen Bispidinderivate in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Eine Zusammenstellung üblicher physiologisch verträglicher Säuren kann aus Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224 bis 285, Deutschland, Schweiz entnommen werden.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen

Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methyläthylketon oder Methylisobutylketon, oder einem Ether, wie Diäthylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wäßrige Lösungen von Säure-Additionsverbindungen der Bispindinderivate der Formel I durch Auflösen der freien Basen in einer wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiter therapeutische Mittel zur topischen und vor allem systemischen Anwendung, die eine Verbindung der Formel (I) neben üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln als Wirkstoff enthalten, und die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Antiarrhythmikums.

Die neuen Verbindungen besitzen, wie der folgende Versuch zeigt, eine gute antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung:

Als Versuchstiere dienen männliche und weibliche Pirbright-white-Meerschweinchen im Gewicht von 300 bis 500 g. Die Narkose erfolgt mit 1,5 g/kg Urethan i.p. Die Substanzen werden intravenös appliziert. Zur Messung der EKG-Leitungszeiten und der Herzfrequenz wird die II. Extremitätenableitung registriert. Meßgrößen sind die QT- und die PQ-Strecken und die Herzfrequenz. Pro Dosis werden 4 bis 6 Tiere eingesetzt. Kriterium für Klasse-III-Wirkung ist Zunahme der QT-Dauer im Vergleich zu den Werten vor Substanzgabe. PQ-Zunahme und starke Herzfrequenzabnahme dienen als Ausschlußkriterien. Aus der linearen Beziehung zwischen log Dosis (mg/kg) der Substanz und der relativen Verlängerung der QT-Dauer (Δ %) wird die ED 20 % berechnet.

Tabelle 1

Antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung beim Meerschweinchen nach intravenöser Applikation.	
Beispiel Nr.	Verlängerung der QT-Dauer ED 20 % [mg/kg] Mittelwert:
2	4,6
21	2,6
23	2,4
26	3,6
Ambasilide	6,3
D-Sotalol	3,6

Die erfindungsgemäßen Substanzen (Tabelle 1) sind hinsichtlich QT-Verlängerung wirksamer als das Antiarrhythmikum Ambasilide und zum Teil auch dem als Klasse-III-Antiarrhythmikum bekannten D-Sotalol (Clin. Sci., 69, 631-636 (1985); J. Cardiovascul. Pharmacol., 6, 1132-1141 (1984)) überlegen.

Die neuen Substanzen eignen sich daher zur Behandlung sonst therapieresistenter Arrhythmien, insbesondere beseitigen sie ventrikuläre Tachykardien die nach Myokard-Infarkt auftreten und auf einem "re-entry"-Mechanismus beruhen (Lit. Cardiac Arrhythmia Ed. P. Brugada, H.J.J. Wellens, Futura Publishing Co., Mount Kisco, New York 1987).

Die Herstellung der therapeutischen Mittel oder Zubereitungen erfolgt mit den üblichen flüssigen oder festen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den in üblicher Weise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen, entsprechend der gewünschten Applikationsart und mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung, in üblicher Weise, beispielsweise durch Vermischen des Wirkstoffes mit den an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Träger- und Hilfsstoffen.

Die Mittel können peroral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Derartige Zubereitungen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen, Infusions- oder Injektionslösungen sowie Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Lösungen oder Emulsionen und Sprays.

Die therapeutischen Mittel können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen bei lokaler Anwendung in 0,0001 bis 1 %iger Konzentration, bevorzugt in 0,001 bis 0,1 %iger Konzentration und bei systemischer Anwendung vorzugsweise in einer Einzeldosis von 0,1 bis 20 mg pro kg-Gew. und zwar parenteral 0,1 bis 4 und oral 1 bis 20 mg pro kg Körpergewicht, enthalten und täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Üblicherweise verwendete pharmazeutisch technische Hilfsstoffe sind beispielsweise für die lokale Anwendung Alkohole, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl oder oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Glycerinmonostearat, Paraffinöl, Vaseline, Wollfett, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Stearat sowie ethoxylierter Fettalkohol, für die systemische Anwendung Milchsücker, Propylenglykol und Ethanol, Stärke, Talk, Polyvinylpyrrolidon. Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxidationsmittel, beispielsweise Tocopherol sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol oder geschmacksverbessernde Zusätze, Stabilisierungsmittel, Emulgiermittel, Bleichmittel usw. zugesetzt werden. Voraussetzung ist, daß alle bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendeten Stoffe toxikologisch unbedenklich und mit den verwendeten Wirkstoffen verträglich sind.

10

Beispiel 1

15 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

80,2 g (0,24 mol) 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (vgl. EP 62 199) wurden in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit Eis gekühlt. Dazu tropfte man 23,5 g (0,3 mol) Acetylchlorid, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, und anschließend bei Raumtemperatur noch 48,6 g (0,48 mol) Triethylamin. Man ließ alles über Nacht rühren. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 78,1 g, Schmp.: 208 °C.

25

Beispiel 2

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochlorid

30

5 g (23 mmol) des Monobenzylbispidins wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml 2 M NaOH versetzt. Bei Eiskühlung und kräftigem Rühren tropfte man 4,9 g (28 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, gelöst in 10 ml Methylenchlorid, zu. Man ließ 1 h rühren, verdünnte mit Wasser und isolierte die Methylenchlorid-Phase, die danach noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit etherischem HCl versetzt wurde. Das erhaltene Öl kristallisierte aus Essigester/Ether. Ausbeute 4,9 g, Schmp. 166 °C (x2HCl).

35

Analog Beispiel 2 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

3. 7-Benzyl-3-(2-methoxybenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochlorid, Schmp. 162 °C (xHCl).
4. 7-Benzyl-3-(2-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 266 °C (x2HCl).
5. 7-Benzyl-3-(4-dimethylaminobenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 66 °C (x2HCl).
6. 7-Benzyl-3-(4-methoxybenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 119 °C (xHCl).
7. 7-Benzyl-3-(4-cyanobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 170 °C (x2HCl).
8. 7-Benzyl-3-(2-methylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 243 °C (xHCl).
9. 7-Benzyl-3-(4-brombenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 166 °C (x2HCl).
10. 7-Benzyl-3-(4-methylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 133 °C (x2HCl).
11. 7-Benzyl-3-(4-fluorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 133 °C (x2HCl).
12. 7-Benzyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 89 °C.

45

50

Beispiel 13

3-(3-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

55

10 g (46 mmol) Monobenzylbispidin wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml 2 M Natronlauge versetzt. Bei Eiskühlung wurden unter Rühren 9 g (48,5 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft. Man ließ 1 h rühren und trennte die organische Phase ab, die

anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und in Vakuum eingeengt wurde. Man erhielt 11,5 g 7-Benzyl-3-(3-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.

10,5 g (28,8 mmol) dieses Nitro-Derivats wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 0,5 g Platin/Kohle (5 %ig) versetzt und bis zur vollständigen Wasserstoffaufnahme hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat in Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und mit etherischem HCl versetzt. Man isolierte ein Öl, das aus Aceton kristallisierte. Ausbeute 9,75 g, Schmp.: 235 °C (x2HCl).

Analog Beispiel 13 wurden hergestellt:

14. 3-(4-Amino-2-chlorbenzyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 213 °C (x2HCl).

15. 3-(2-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 178 °C.

Beispiel 16

3-(4-Aminobenzoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

78,0 g (0,21 mol) 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (vgl. Beispiel 1) wurden in 1,3 l Methanol gelöst und mit 3,0 g Palladium/ Kohle (10 %ig) versetzt. Man hydrierte bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat in Vakuum eingeengt. Man erhielt das kristalline 3-(4-Acetaminobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan. Ausbeute 59 g, Schmp. 186 bis 189 °C.

5,0 g (17,4 mmol) dieses Produktes wurden zusammen mit 3,6 g (17,5 mmol) 4-Chlorbenzylbromid und 5 ml Triethylamin in 100 ml Methanol gelöst und 60 h bei 25 °C gerührt. Anschließend engte man im Vakuum ein und löste den Rückstand in Methylenchlorid. Die organische Phase wurde mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 6,6 g 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan. Schmp. 181 °C.

6,6 g (16 mmol) des obigen Produkts wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 60 ml 0,1 M Natronlauge versetzt. Man erwärmte 3 h auf 100 °C. Der dabei entstehende Niederschlag wurde isoliert und aus Toluol/Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 2,3 g, Schmp.: 255 °C.

Analog Beispiel 16 wurden folgende Verbindungen aus 3-(4-Acetaminobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt:

17. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-(3-cinnamyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 194 °C (x2HCl).

18. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-(2-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 167 °C.

19. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-(2,6-dichlorbenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 213 °C.

Beispiel 20

7-Benzyl-3-(methansulfonylamido)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

Zu 5,0 g (14,9 mmol) des 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonans, das in 50 ml Pyridin gelöst wurde, tropfte man bei 5 bis 10 °C 1,9 g (16,4 mmol) Methansulfonylchlorid. Es wurde noch 16 h bei der Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen, wobei sich das Produkt abschied, das durch Abdekantieren vom Wasser befreit wurde. Das erhaltene Produkt wurde aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 4,1 g, Schmp. 172 °C.

Beispiel 21

7-Benzyl-3-(4-methylphenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

2,6 g (0,012 mol) Monobenzylbispidin, 1,6 g (0,012 mol) 4-Methylphenylisocyanat und 0,25 ml

Triethylamin wurden in 25 ml Ligroin gelöst und 1 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Der entstandene Niederschlag wurde isoliert und aus Ligroin/2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g, Schmp.: 150 ° C.

Analog Beispiel 21 wurden folgende Verbindungen aus Monobenzylbispidin hergestellt:

22. 7-Benzyl-3-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 161 ° C.

23. 7-Benzyl-3-(4-chlorphenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 175 ° C.

24. 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Öl.

10 Beispiel 25

3-(4-Aminophenylcarbamoyl)-7-benzyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

15 5,2 g (24 mmol) Monobenzylbispidin, 3,95 g (24 mmol) 4-Nitrophenylisocyanat und 0,50 ml Triethylamin wurden in 50 ml Ligroin zusammengegeben und anschließend für 1 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Man isolierte den entstandenen Niederschlag und kristallisierte aus Methanol/Isopropanol um. Ausbeute: 6,7 g.

20 5,6 g (14,7 mmol) der so erhaltenen Nitro-Verbindung wurden in 100 ml Methanol aufgenommen, mit 0,6 g Platin/Kohle (5 %ig) versetzt und bei RT und 1 bar hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Ausbeute 4,5 g, Schmp.: 77 ° C.

Beispiel 26

25

3-(Phenylcarbamoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

30 18,7 g (55,7 mmol) 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan wurden in 170 ml Methanol und 30 ml Eisessig gelöst. Man versetzte mit 1,1 g Palladium/Kohle (10 %ig) und hydrierte bei Raumtemperatur bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat mit Natronlauge alkalisiert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert. Die so erhaltene organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man kristallisierte aus Essigester um. Ausbeute 8,7 g.

35 3,5 g (14,3 mmol) des so erhaltenen Amins, 3,2 g (20,0 mmol) 4-Chlorbenzylchlorid und 5 ml Triethylamin wurden in 50 ml Methanol gelöst und für 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erwärmte man für 2 h auf 60 ° C. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit Natronlauge schwach alkalisch gestellt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man kristallisierte aus Essigester um. Ausbeute 2,0 g, Schmp.: 161 ° C.

40 Analog Beispiel 26 wurde hergestellt:

27. 7-(4-Nitrobenzyl)-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp. 187 ° C (xHCl)

45

Beispiel 28

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

50

32,0 g (0,1 mol) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 1 g Palladium/Kohle (10 %ig) versetzt und bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch hydriert. Man filtrierte anschließend und engte das Filtrat im Vakuum ein. Man erhielt 14,1 g 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon. Schmp. 110 ° C.

55

14,0 g (60,9 mmol) des so erhaltenen Produkts wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml 2 M Natronlauge versetzt und eisgekühlt. Man ließ 16,0 g (91,3 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, in Methylenchlorid gelöst, zutropfen und weitere 3 min rühren. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 22 g, Schmp.: 154 ° C (xHCl).

Beispiel 29

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

5 14,2 g (38,5 mmol) des nach Beispiel 28 erhaltenen Ketons wurden in 150 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 1,5 g (39,5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Man ließ noch 1 h bei RT rühren und tropfte dann 70 ml 1 M Salzsäure zu. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 14 g, Schmp.:
 10 167 °C.

Beispiel 30

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoat

3,0 g (8,1 mmol) des obigen Alkohols wurden in 50 ml Pyridin gelöst, bei 5 bis 10 °C tropfte man eine Lösung aus 2,3 g (16,2 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml Pyridin zu. Man ließ über Nacht rühren. Danach
 20 wurde das Reaktionsgemisch mit 500 ml Wasser verdünnt und 2 x mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 2,0 g, Schmp.: 165 °C.

25 Beispiel 31

7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

30 11,3 g (49,1 mmol) 7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 100 ml 2 M Natronlauge versetzt. Bei 0 °C tropfte man eine Lösung aus 13,7 g (73,7 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 30 ml Methylenchlorid zu und ließ noch 1 h rühren. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 10,5 g, Schmp. 138 °C.

35

Beispiel 32

40 7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

15,0 g (39,6 mmol) des nach Beispiel 31 erhaltenen Ketons wurden in 150 ml Methanol gelöst. Bei Raumtemperatur gab man 1,5 g (39,6 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zu und ließ noch 1 h rühren. Danach tropfte man 50 ml 2 M Salzsäure zu, ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren und engte das Gemisch
 45 im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Natronlauge verteilt, die organische Phase separiert, nochmals mit Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man kristallisierte aus Essigester und erhielt 11,5 g, Schmp.: 210 °C.

50 Beispiel 33

7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoat

55 4,0 g (10,5 mmol) des nach Beispiel 32 erhaltenen Alkohols wurden in 50 ml Pyridin gelöst. Bei 5 bis 10 °C tropfte man 3,0 g (21 mmol) Benzoylchlorid zu und ließ bei Raumtemperatur noch 3 h rühren. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 500 ml Wasser verdünnt und 2 x mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde noch 2 x mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene

Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 3,8 g, Schmp.: 180 ° C.

Beispiel 34

3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoat

3,8 g (7,8 mmol) des nach Beispiel 33 erhaltenen Esters wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 0,1 g Platin/Kohle (5 %) und bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Essigester erhielt man 1,1 g, Schmp.: 99 ° C.

Analog Beispiel 34 wurden durch katalytische Hydrierung hergestellt:

35. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon, Schmp.: 235 ° C (xHCl).

36. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol, Schmp. 232 ° C (x2HCl).

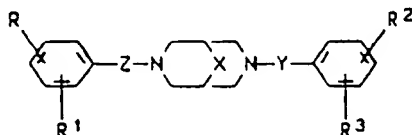
Beispiel 37

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-9-ethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

Zu der Grignard-Verbindung aus 0,7 g (27,2 mmol) Magnesium und 3,4 g Ethylbromid in Ether tropfte man bei Raumtemperatur eine Lösung aus 5,0 g (13,6 mmol) 7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon (Bsp. 28) und 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man ließ 1 h rühren und hydrolysierte anschließend mit 50 ml Wasser und wenig 2 M Salzsäure. Das Gemisch wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und 2 M Natronlauge verteilt, die organische Phase abgetrennt, nochmals mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Ausbeute: 3,4 g, Schmp.: 72 ° C.

Ansprüche

1. Bispindinderivate der Formel I

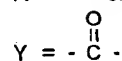


worin

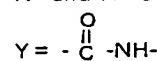
R, R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy bedeuten,

und

R² wenn

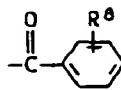


ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁴R⁵ bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁹R¹⁰ bedeuten, wobei R⁹ C₁-C₄-Alkyl und R¹⁰ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, und R², wenn nicht X = CH₂ ist, auch NO₂ und NH₂ sein kann,

X -CH₂-, -C(O)- oder -C(R⁶)OR⁷- (worin R⁶ H, C₁-C₄-Alkyl und R⁷ H, C₁-C₄-Alkyl und



- 5 bedeuten, mit R^8 in der Bedeutung von H, C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkoxy),
 Y -C(O)- oder -CONH- und
 Z C_1 - C_4 -Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann,
 bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
- 10 2. Bispidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y den Rest -CONH- darstellt.
3. Arzneimittel, das neben üblichen Hilfsstoffen als Wirkstoff ein Bispidinderivat nach Anspruch 1 enthält.
4. Arzneimittel zur topischen Anwendung, das 0,0001 bis 1 Gew.% eines Bispidinderivates (nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
- 15 5. Arzneimittel zur parenteralen Anwendung, das pro Einzeldosis 5 bis 200 mg eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
6. Arzneimittel zur oralen Anwendung, das pro Einzeldosis 50 bis 1000 mg eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 20 8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antiarrhythmikums der Klasse III nach Vaughan-Williams.

25

30

35

40

45

50

55